

XP-002252714

AN - 1990-135663 [18]

A - [001] 014 028 034 04- 147 198 200 231 239 240 27& 31- 336 525 532 536
645 688 720

AP - JP19880233564 19880920

CPY - ZERI

DC - A96 B07

DR - 0116-U 0137-U 0245-U 0300-U 1017-U 1156-U 1279-U 1529-U 1832-U 1875-U
1894-U

FS - CPI

IC - A61K9/08 ; A61K31/14 ; A61K47/12

KS - 0013 0231 1279 1588 1590 1604 1999 2002 2014 2572 2766

MC - A10-E08B A12-V01 B04-C02E B09-B B10-A22 B12-L04 B12-M07

M1 - [01] J0 J011 J1 J111 J321 K0 K4 K421 M423 M431 M630 M782 M903 M904
M910 P922 R023 V0 V731; R15991-M; 1327-U 0502-U

M2 - [02] G031 G032 G033 G038 G039 G060 G820 H4 H401 H461 H8 J0 J011 J1
J151 J5 J561 M210 M211 M240 M283 M320 M415 M431 M510 M520 M530 M541
M782 M903 M904 M910 P922 R023 V0 V796; 06384; R01279-M; 1327-U 0502-U

- [03] G010 G100 H1 H181 K0 L7 L722 M210 M211 M220 M222 M223 M224 M225
M231 M232 M233 M273 M283 M311 M321 M342 M373 M391 M414 M431 M510 M520
M531 M540 M640 M782 M903 M904 M910 P922 R023; R03054-M; 1327-U 0502-U

- [04] G010 G013 G100 H1 H181 H5 H541 H581 H8 K0 L7 L722 M210 M211 M220
M222 M233 M240 M273 M281 M282 M311 M312 M321 M322 M332 M342 M373 M383
M391 M392 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M640 M782 M903 M904 M910 P922
R023; R03361-M; 1327-U 0502-U

M6 - [05] M903 P922 R023 R315; 1327-U 0502-U

PA - (ZERI) ZERIA SHINYAKU KOGYO KK

PN - JP2083318 A 19900323 DW199018 000pp

PR - JP19880233564 19880920

XA - C1990-059630

XIC - A61K-009/08 ; A61K-031/14 ; A61K-047/12

AB - J02083318 Stable preps. comprise quat. ammonium salts, Na chondroitin sulphate (I), and glycyrrhetic acid (II) or its salts.

- Pref. the respective concns. of (I) and (II) or its salts is 0.05-0.5 w/v% and 0.01-0.5 w/v%. To the preps. can be added 0.01-0.5 w/v% polyoxyethylene hardened castor oil, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene fatty acid esters, and/or polyoxyethylene polyoxypropylene ethers. The quat. ammonium salts are 0.001-0.02 w/v benzalkonium chloride (III) or benzethonium chloride. The eye lotions may contain alcohols, (e.g. EtOH, propylene glycol), inorganic salts (e.g. boric acid, borax, Na hydrogen phosphate), amino acids (e.g. glutamic acid, Mg asparaginate), or vitamins (e.g. flavin adenine dinucleotide).

- USE/ADVANTAGE - The preps. are useful as stable eye lotions which do not form white turbidity or pptn. (5pp Dwg.No.0/0)

CN - R15991-M R01279-M R03054-M R03361-M

DRL - 1327-U 0502-U

IW - STABILISED PREPARATION EYE LOTION COMPRISE QUATERNARY AMMONIUM SALT SODIUM CHONDROITIN SULPHATE GLYCYRRHETIC ACID

IKW - STABILISED PREPARATION EYE LOTION COMPRISE QUATERNARY AMMONIUM SALT SODIUM CHONDROITIN SULPHATE GLYCYRRHETIC ACID

NC - 001

OPD - 1988-09-20

ORD - 1990-03-23

PAW - (ZERI) ZERIA SHINYAKU KOGYO KK

RRL - 06384

TI - Stable preparations for e.g. eye lotions - comprise quat. ammonium salts, sodium chondroitin sulphate, and glycyrrhetic acid

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-083318

(43)Date of publication of application : 23.03.1990

(51)Int.Cl.

A61K 31/14
A61K 9/08
A61K 31/725
// A61K 47/12
(A61K 31/14
A61K 31:19
A61K 31:725)

(21)Application number : 63-233564

(71)Applicant : ZERIA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 20.09.1988

(72)Inventor : FUKAHORI KATSUHIRO
HARA ERI
TAKAHASHI HIROAKI

(54) STABLE EYE DROP

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a stable eye drop without clouding or precipitating by blending glycyrrhetic acid or salt thereof in an eye drop containing quaternary ammonium salts blended with sodium chondroitin sulfate.

CONSTITUTION: Sodium chondroitin sulfate is dissolved in purified water and glycyrrhetic acid or a salt thereof is dissolved therein. Quaternary ammonium salts, such as benzalkonium chloride or benzethonium chloride, are added thereto to afford the objective substance. The amounts of the blended ingredients are 0.01-0.5wt. %/vol. % glycyrrhizic acid, 0.001-0.02wt. %/vol. % quaternary ammonium salts and 0.05-0.5wt. %/vol. % sodium chondroitin sulfate. One or two or more selected from polyoxyethylene hardened castor oil, polyoxyethylene sorbitan ester of a fatty acid and polyoxyethylene ester of a fatty acid and polyoxyethylene polyoxypropylene ether may be used in place of the glycyrrhetic acid or salt thereof.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A) 平2-83318

⑫ Int.Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)3月23日

A 61 K 31/14
8/08
31/725
// A 61 K 47/12
(A 61 K 31/14
31:18
31:725)

ABL V 7330-4C
7417-4C
7431-4C
7417-4C
G 7330-4C
7431-4C

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全5頁)

⑭ 発明の名称 安定な点眼剤

⑮ 特 願 昭63-233564

⑯ 出 願 昭63(1988)9月20日

⑰ 発 明 者 深 堀 勝 博 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬
工業株式会社中央研究所内
⑱ 発 明 者 原 繪 里 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬
工業株式会社中央研究所内
⑲ 発 明 者 高 橋 洋 明 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬
工業株式会社中央研究所内
⑳ 出 願 人 ゼリア新薬工業株式会 東京都中央区日本橋小舟町10番11号
社

明 書

1. 発明の名称

安定な点眼剤

2. 特許請求の範囲

(1) 第4級アンモニウム塩類及びコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合する点眼剤において、グリテルリチン塩またはその塩を配合することを特徴とする点眼剤。

(2) グリテルリチン塩またはその塩を、0.1～0.5w/v%の割合で配合する請求項(1)記載の点眼剤。

(3) 第4級アンモニウム塩類及びコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合する点眼剤において、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレンポリオキシプロピレンエーテルの中から選ばれた1種または2種以上を配合することを特徴とする点眼剤。

(4) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレンポリオキシプロピレンエーテルの中から選ばれた1種または2種以上を、0.1～0.5w/v%の割合で配合する請求項(3)記載の点眼剤。

(5) 第4級アンモニウム塩類が塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムである請求項(1)または請求項(3)記載の点眼剤。

(6) 第4級アンモニウム塩類を、0.1～0.5w/v%、コンドロイチン硫酸ナトリウムを、0.5～0.5w/v%の割合で配合する請求項(1)又は請求項(3)記載の点眼剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム塩類及びコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合する点眼剤に関し、さらに詳しくは上記成分を配合した点眼剤、点眼薬

特開平2-83318(2)

生じない安定な点眼剤に調製するものである。

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題点】

点眼剤は無菌状態で製造されるが、調製者が挿入後に生じる二次汚染の可能性を考慮して防腐剤が配合されている。点眼剤に配合される防腐剤としてはパラオキシ安息香酸アルキルエステル、いわゆるパラベン類を初めとしてクロロブタノール、グルコン酸クロルヘキシジン、また塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム塩類などがある。特に塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム塩類は広い抗菌スペクトルを持ち安全性も高いために多くの点眼剤に使用されている。

一方、コンドロイチン硫酸ナトリウムは軟部の軟骨、腱、血管壁などの関節運動中の摩擦成分とする糖蛋白多糖結合であり細胞機能を強固にすると同時に、細胞に付着する種々の荷重の吸収代謝を促進する成分であり、角膜コラーゲン構造の安定化、組織修復、角膜浸潤防止、眼の各組織の機能保持を目的として点眼剤に配合されている。

しかし、またグリチルリチン酸またはその塩の代わりにポリオキシエチレン酸化ヒマング、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンエーテルの中から選ばれた1種または2種以上を合計0.01~0.5w/v%、好ましくは0.05~0.35w/v%を配合することによっても白濁や沈澱の生じない安定な点眼剤を得ることに成功した。

すなわち本発明は塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム塩類とコンドロイチン硫酸ナトリウムを共に配合した場合にも白濁や沈澱を防止し安定な点眼剤を提供するものである。

本発明において使用されるグリチルリチン酸またはその塩としては、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム等がある。また、ポリオキシエチレン酸化ヒマングとしては、ニッコールHC040(日光ケミカルズ社製)、ニッコールHC050(日光ケミカルズ社製)等、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、ニッコールTO10M(日光ケミカルズ社製)等、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルとしては、ニッコールMYS40(日光ケミカルズ社製)等、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンエーテルとしては、プルロニックP65(通電化工機製)等が挙げられる。

しかしながら、第4級アンモニウム塩類とコンドロイチン硫酸ナトリウムを共に配合した場合、酸塩基反応により白濁や沈澱の生成が認められる。このため両者の配合を避けた処方案がなされてきたが、防腐や価格などを考慮した場合この第4級アンモニウム塩類とコンドロイチン硫酸ナトリウムを共に配合する点眼剤が望まれていた。

本発明は第4級アンモニウム塩類とコンドロイチン硫酸ナトリウムを共に配合した場合にも白濁や沈澱を防止し安定な点眼剤を提供することを目的とする。

【問題を解決するための手段】

本発明者らは、前述の目的を達成する手段について鋭意検討を重ねた結果、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム塩類とコンドロイチン硫酸ナトリウムを共に配合した場合において、グリチルリチン酸またはその塩を0.01~0.5w/v%、好ましくは0.05~0.35w/v%を配合することにより白濁や沈澱の生じない安定な点眼剤を得ることに成

功した。またグリチルリチン酸またはその塩の代わりにポリオキシエチレン酸化ヒマング、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンエーテルの中から選ばれた1種または2種以上を合計0.01~0.5w/v%、好ましくは0.05~0.35w/v%を配合することによっても白濁や沈澱の生じない安定な点眼剤を得ることに成功した。

すなわち本発明は塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム塩類とコンドロイチン硫酸ナトリウムを共に配合した場合にも白濁や沈澱を防止し安定な点眼剤を提供するものである。

このようにして得られた安定な点眼剤は第4級アンモニウム塩類の添加量、また種々の

特開平2-83318 (3)

白濁や沈澱は起こらず安定である。

本発明の安定化点眼剤には、必要に応じてエタノール、プロピレングリコール等のアルコール類、ほう酸、ほう酸、リン酸水素ナトリウム等の無機塩類、グルタミン酸、アスパラギン酸マグネシウムなどのアミノ酸類、フラビンアデニンジヌクレオチド等のビタミン類等も添加することができる。

本発明を詳細に説明するために以下実施例を挙げるが、本発明はこれによって限定されるものではない。

(実施例 1)

コンドロイチン硫酸ナトリウム 100mg を精製水に溶解しこれにグリチルリチン酸二カリウム 250mg を添加した後、塩化ベンザルコニウム 10% 水溶液 0.1ml を添加した。これにアミノエチルスルホン酸 500mg、ホウ酸 1.0g を溶解し、ホウ砂の適量を加え pH7.0 に調整した。この水溶液を精製水で全量 100ml とし、0.22μm メンブランフィルターでろ過後、無菌的に 10ml 点眼容器に充填し、凍結して点眼剤とした。

0.1ml を添加した後これにフラビンアデニンジヌクレオチド 20mg、ホウ酸 1.0g を溶解し、精製水で全量 100ml とし、ホウ砂の適量を加え pH7.0 に調整した。以下、実施例 1 と同様にして点眼剤とした。

(実施例 5)

コンドロイチン硫酸ナトリウム 200mg を精製水に溶解しこれにグリチルリチン酸モノアンモニウム 100mg を溶解した後、塩化ベンザルコニウム 10% 水溶液 0.1ml を添加した後これにエデト酸ナトリウム 5mg、ホウ酸 1.0g を溶解し、精製水で全量 100ml とし、ホウ砂の適量を加え pH7.0 に調整した。以下、実施例 1 と同様にして点眼剤とした。

(実施例 6)

コンドロイチン硫酸ナトリウム 200mg を精製水に溶解しこれにフルオロニッケル BB 100mg を溶解した後、塩化ベンザルコニウム 10% 水溶液 0.1ml を添加し、これにエデト酸ナトリウム 5mg、ホウ酸 1.0g を溶解し、精製水で全量 100ml とし、ホウ

(実施例 2)

コンドロイチン硫酸ナトリウム 100mg を精製水に溶解しこれにニッコール HCU BO 100mg を溶解した後、塩化ベンザルコニウム 10% 水溶液 0.1ml を添加した。これにメチル硫酸ネオスチグミン 250mg、ホウ酸 1.0g を溶解し、ホウ砂の適量を加え pH7.0 に調整した。以下、実施例 1 と同様にして点眼剤とした。

(実施例 3)

コンドロイチン硫酸ナトリウム 100mg を精製水に溶解しこれにニッコール T の 10M 100mg を溶解した後、塩化ベンザルコニウム 10% 水溶液 0.1ml を添加した。これにフラビンアデニンジヌクレオチド 20mg、ホウ酸 1.0g を溶解し、ホウ砂の適量を加え pH7.0 に調整した。以下、実施例 1 と同様にして点眼剤とした。

(実施例 4)

コンドロイチン硫酸ナトリウム 200mg を精製水に溶解しこれにニッコール MYS 40 100mg を溶解した後、塩化ベンザルコニウム 10% 水溶液 0

砂の適量を加え pH7.0 に調整した。以下、実施例 1 と同様にして点眼剤とした。

(比較例)

コンドロイチン硫酸ナトリウム 200mg を精製水に溶解し、塩化ベンザルコニウム 10% 水溶液 0.1ml を添加した後これにアミノエチルスルホン酸 500mg、ホウ酸 1.0g を溶解し、精製水で全量 100ml とし、ホウ砂の適量を加え pH7.0 に調整した。以下、実施例 1 と同様にして点眼剤とした。

【作用】

1) 各実施例において、メンブランフィルターでろ過する前の水溶液の外観を採取した結果を表 1 に示す。

表 1

実施例	1	2	3	4	5	6	比較例
外観	-	-	-	-	-	-	+

特開平2-83318(4)

表 2

-: 説明であった。

+: 白濁または沈澱を認めず。

2) また製造過程及び経時経年変化の試験の結果を以下に示す。

(以下空白)

検体	製造過程	40℃ 6ヶ月	室温 6ヶ月
実施例1	-	-	-
実施例2	-	-	-
実施例3	-	-	-
実施例4	-	-	-
実施例5	-	-	-
実施例6	-	-	-
比較例	-	+	+

-: 説明であった。

+: 白濁または沈澱を認めず。

平成3年正月(自発)

平成3年1月17日

比較例では製造過程から白濁及び沈澱が生じたのに対して、実施例ではいずれも安定であった。
[発明の効果]

本発明は強化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの第Ⅳ族アンモニウム塩類とフンドロイシン酸型ナトリウムを配合した点眼剤であり白濁、沈澱を防止し安定な点眼剤として極めて有用である。

出願人 セリア新薬工業株式会社

特許庁長官 西 田 文 雄 閣

1. 事件の表示

昭和63年特許願第233354号

2. 発明の名称

安定な点眼剤

3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

東京都中央区日本橋小舟町10番11号

電話 03(661)0276

セリア新薬工業株式会社

代表者 伊 藤 敏 朗



4. 補正命令の日付

自発

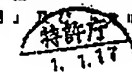
5. 補正により増加する請求項の数

なし

6. 補正の対象

方式
審査
特許

明細書の「特許請求の範囲の欄」及び「発明の詳細な説明の欄」



特開平2-83318 (5)

7. 補正の内容

(1) 明細書の特許請求の範囲を別紙のとおり補正します。

(2) 明細書第7頁第5～7行、同第8頁第13～14行および同第9頁第1～2行の「フラビンアデニンジヌクレオチド」をそれぞれ「フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム」に補正します。

(3) 同第8頁第6行の「250mg」を「5mg」に補正します。

(4) 同第9頁第4行、同第9頁第12行、同第10頁第1行および同第10頁第8行の「調整」をそれぞれ「調整」に補正します。

(5) 同第13頁第3行の「製造直後」を「成分混合直後」に補正します。

別紙

2. 特許請求の範囲

(1) 第4級アンモニウム塩及びコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合する点眼剤において、グリチルリチン酸またはその塩を配合することを特徴とする点眼剤。

(2) グリチルリチン酸またはその塩を0.01～0.5w/v%の割合で配合する請求項(1)記載の点眼剤。

(3) 第4級アンモニウム塩及びコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合する点眼剤において、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレンポリオキシプロピレンエーテルの中から選ばれた1種または2種以上を配合することを特徴とする点眼剤。

(4) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルまたはポリオキシエ

チレンポリオキシプロピレンエーテルの中から選ばれた1種または2種以上を0.01～0.5w/v%の割合で配合する請求項(3)記載の点眼剤。

(5) 第4級アンモニウム塩が塩化ベンズルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムである請求項(1)または請求項(3)記載の点眼剤。

(6) 第4級アンモニウム塩を0.001～0.02w/v%、コンドロイチン硫酸ナトリウムを0.05～0.5w/v%の割合で配合する請求項(1)又は請求項(3)記載の点眼剤。